

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/FR05/000366

International filing date: 17 February 2005 (17.02.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: FR
Number: 0401716
Filing date: 20 February 2004 (20.02.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 13 May 2005 (13.05.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse



BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 26 AVR. 2005

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété Industrielle
Le Chef du Département des brevets

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'M. Planche', enclosed within a large, stylized oval loop.

Martine PLANCHE

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint-Petersbourg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr



26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 94 86 54

BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 1/2

REMISE EN DROIT DATE 20 FEV 2004 LIEU 75 INPI PARIS 34 SP N° D'ENREGISTREMENT 0401716 NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI 20 FEV. 2004		Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire DB 540 W / 260899 <input checked="" type="checkbox"/> NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE L'OREAL ANDRAL Christophe - D.I.P.I 25-29 Quai Aulagnier 92600 ASNIERES France	
Vos références pour ce dossier (facultatif) OA04086/CB			
Confirmation d'un dépôt par télécopie <input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie			
<input checked="" type="checkbox"/> NATURE DE LA DEMANDE		Cochez l'une des 4 cases suivantes	
Demande de brevet		<input checked="" type="checkbox"/>	
Demande de certificat d'utilité		<input type="checkbox"/>	
Demande divisionnaire		<input type="checkbox"/>	
Demande de brevet initiale ou demande de certificat d'utilité initiale		N°	Date
		N°	Date
Transformation d'une demande de brevet européen		<input type="checkbox"/>	Date
Demande de brevet initiale		N°	Date
<input checked="" type="checkbox"/> TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) Utilisation d'un composé modulateur d'au moins un récepteur choisi dans le groupe comprenant le récepteur de type B de l'interleukine 8 et le récepteur de type 1 de pacap pour la préparation d'une composition pharmaceutique destinée à traiter la rosacée.			
<input checked="" type="checkbox"/> DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE		Pays ou organisation Date <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> N° Pays ou organisation Date <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> N° Pays ou organisation Date <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> N° <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
<input checked="" type="checkbox"/> DEMANDEUR		<input type="checkbox"/> S'il y a d'autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
Nom ou dénomination sociale		GALDERMA RESEARCH & DEVELOPMENT, S.N.C.	
Prénoms			
Forme juridique		SNC	
N° SIREN			
Code APE-NAF			
Adresse		Rue	
		635, route des Lucioles	
		Quartier des Clausonnes	
		Code postal et ville	06560 VALBONNE - SOPHIA ANTIPOLIS
Pays		France	
Nationalité		Française	
N° de téléphone (facultatif)		01.47.56.48.80	
N° de télécopie (facultatif)		01.47.56.73.88	
Adresse électronique (facultatif)			



BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 2/2

REMISE DES COPIES DATE 20 FEV 2004 LIEU 75 INPI PARIS 34 SP N° D'ENREGISTREMENT 0401716 NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI		Réservé à l'INPI
Vos références pour ce dossier : <i>(facultatif)</i>		OA04086/CB
6 MANDATAIRE		
Nom		ANDRAL
Prénom		Christophe
Cabinet ou Société		L'ORÉAL
N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel		
Adresse	Rue	25-29 Quai Aulagnier
	Code postal et ville	92600 ASNIERES Cedex
N° de téléphone <i>(facultatif)</i>		01.47.56.48.80
N° de télécopie <i>(facultatif)</i>		01.47.56.73.88
Adresse électronique <i>(facultatif)</i>		
7 INVENTEUR (S)		
Les inventeurs sont les demandeurs		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée
8 RAPPORT DE RECHERCHE		Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)
Établissement immédiat ou établissement différé		<input checked="" type="checkbox"/> Établissement immédiat <input type="checkbox"/> Établissement différé
Paiement échelonné de la redevance		Paiement en trois versements, uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non
9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES		Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition) <input type="checkbox"/> Requête antérieurement à ce dépôt (joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence):
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes		
10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) Christophe ANDRAL 20 Février 2004		VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire. Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

La présente invention concerne le domaine du traitement de la rosacée. L'invention vise à fournir de nouvelles compositions pharmaceutiques, plus particulièrement dermatologiques, utiles pour le traitement de la rosacée et comprenant à titre d'agent actif un composé modulateur d'au moins un récepteur choisi dans le groupe comprenant le récepteur de type B de l'interleukine 8 et le récepteur de type 1 de PACAP.

La rosacée est une dermatose inflammatoire commune chronique et progressive liée à une relaxation vasculaire. Elle affecte principalement la partie centrale du visage et se caractérise par le rougissement du visage ou les bouffées de chaleur, l'érythème facial, les papules, les pustules, et la télangiectasie. Dans les cas graves, particulièrement chez l'homme, le tissu mou du nez peut enfler et produire un gonflement bulbeux appelé rhinophyma.

La rosacée survient généralement entre l'âge de 25 et 70 ans, et elle est beaucoup plus commune chez les gens au teint clair. Elle touche plus particulièrement les femmes, bien que cette affection soit généralement plus sévère chez l'homme. La rosacée est chronique et persiste des années avec des périodes d'exacerbation et de rémission.

La rosacée a originellement été appelée "acné rosacée" parce que ses papules (légères surélévations de la peau) et ses pustules inflammatoires (croûtes de pus) ressemblent beaucoup à celles de l'acné vulgaire. Contrairement à l'acné vulgaire, dont l'étiologie est fondée à la fois sur une kératinisation anormale, une augmentation de la production de sébum et une inflammation bactérienne, l'inflammation de la rosacée est de nature vasculaire et mal comprise. Il résulte de cette anomalie vasculaire faciale un œdème permanent du derme qui pourrait accompagner une colonisation accrue par *Demodex folliculorum*, acarien qu'on trouve habituellement dans les follicules du visage.

Selon différents travaux, *Demodex folliculorum* aurait un rôle étiologique dans la rosacée (Erbagi et al., 1998, Int J Dermatol, vol.37, pages 421-425; Purcell et al, 1986, J Am Acad Dermatol, vol.15, pages 1159-1162; Sibenge et al., 1992, J Am Acad Dermatol, vol.26, pages 590-593). Il semble que *Demodex folliculorum* cause ou aggrave des réactions inflammatoires, se traduisant par des papules et des pustules, en bloquant les follicules pilo-sébacés du visage (Roihu et al., 1998, J Cutan Pathol,

vol.25, pages 550-552). Ce parasite déclencherait par ailleurs une réponse immune humorale (Nunzi et al., 1980, Br J Dermatol, vol 103, pages 543-551; Manna et al., 1982, Br J Dermatol, vol 107, pages 203-208).

5 La pathogenèse de la rosacée est mal connue. De nombreux facteurs peuvent être impliqués sans forcément induire cette affection. Ce sont par exemple des facteurs psychologiques, des troubles gastro-intestinaux, des facteurs environnementaux (exposition au soleil, température, humidité) et émotionnels (stress), alimentaires (alcool, épices), hormonaux, vasculaires, voire une infection par *Helicobacter pilori*.

10

La rosacée évolue en 4 stades, mais le passage par tous les stades n'est pas obligatoire :

- stade 1 des relaxations vasculaires (vers 20 ans). Les patients ont des poussées soudaines de rougeur paroxystique du visage et du cou, avec sensation de chaleur, mais sans signes systémiques. Après les crises, la peau du visage redevient normale. Ces « flushes » sont déclenchés par les changements de température (entraînant parfois une thermophobie), l'absorption de boissons chaudes ou d'alcool.

15

- stade 2 érythémato-télangiectasique (vers 30 ans). Les zones malaires sont diffusément rouges. On y observe des capillaires dilatés constituant la classique couperose. A la différence du stade 1, la rougeur est permanente. Outre les joues, le menton et la partie médiane du front peuvent être touchés.

20

- stade 3 des papulo-pustules (vers 40 ans). Sur un fond d'érythème se développent des papules et des pustules de quelques millimètres de diamètre, sans comédons associés. Cette dermatose peut être très étendue, parfois à la partie glabre du cuir chevelu chez l'homme, mais respecte le pourtour de la bouche et des yeux. Les patients se plaignent d'une peau sensible, avec intolérance subjective à la plupart des topiques et des cosmétiques gras.

25

- stade 4 du rhinophyma (vers 50 ans ou plus tard). Cette phase tardive touche principalement les hommes, contrairement aux autres stades. Le nez est augmenté de volume, diffusément rouge et les orifices folliculaires sont dilatés. La peau s'épaissit progressivement.

30

Les formes mineures de la rosacée peuvent être traitées par des actifs tels que les anti-séborrhéiques et les anti-infectieux, par exemple le peroxyde de benzoyle, l'acide rétinoïque, le métronidazole. Le métronidazole, ou (methyl-2 nitro-5 imidazolyl)-2

35

ethanol, est connu dans l'art antérieur pour ses propriétés antibactérienne, antiparasitaire et antiprotozoaire. Il exerce une toxicité sélective vis à vis des microorganismes anaérobies ainsi que des cellules hypoxiques. Au niveau de ces dernières, le métronidazole est réduit en dérivés capables d'altérer la structure ADN de ces cellules.

Quant aux formes les plus diffuses de l'affection, elles répondent bien à une antibiothérapie générale par les cyclines. Cependant, ces traitements présentent des effets secondaires désagréables pour le patient tels des phénomènes d'irritation ou d'intolérance.

De plus, en raison de l'aspect multi-factoriel de la rosacée, il existe de très nombreuses thérapies contre cette affection, mais on est encore à la recherche d'un traitement efficace et sans risque pour le patient.

Les travaux de la Demanderesse ont permis de mettre en évidence l'utilité des composés modulateurs des récepteurs choisis dans le groupe comprenant le récepteur de type B de l'interleukine 8 et le récepteur de type 1 de PACAP dans le traitement de la rosacée.

Les récepteurs de l'interleukine 8 sont des récepteurs à sept domaines transmembranaires et sont couplés à des protéines G. Deux récepteurs de l'interleukine 8 ont été identifiés, nommés IL-8RA ou CXCR1 et IL-8RB ou CXCR2.

Le PACAP, "Pituitary adenylate cyclase-activating peptide", possède 68 % d'identité avec le peptide intestinal vasoactif (VIP), un des membres de la famille sécrétine / glucagon / GHRH. Le PACAP déploie des effets pléiotropes à travers tout l'organisme durant le développement mais aussi chez l'adulte. Il participe à des fonctions essentielles comme la croissance, l'activité endocrine et digestive, le contrôle cardiovasculaire et respiratoire, les réponses immunitaires, et le rythme circadien. Il se fixe et active de multiples sous-types de récepteurs dont certains (type II) ont la particularité de fixer également le VIP avec une même haute affinité. Ces récepteurs sont largement distribués dans le cerveau et les tissus périphériques. Parmi les récepteurs du PACAP, on connaît le récepteur de type 1, PAC-1 (ou PVR1).

Le PACAP et IL-8 ont tous les deux une implication dans l'inflammation. En effet, PACAP diminue la libération des cytokines pro-inflammatoires et inhibe l'activation des neutrophiles.

5 Les travaux de la Demanderesse ont permis de mettre en évidence l'implication des récepteurs choisis dans le groupe comprenant le récepteur de type B de l'interleukine 8 et le récepteur de type 1 de PACAP dans le traitement de la rosacée. Cette activité a été mise en évidence par l'utilisation du métronidazole qui a pour conséquence la modulation de la fixation de ligands naturels sur les récepteurs choisis parmi le groupe
10 comprenant le récepteur IL-8RB et le récepteur PAC-1.

Comme indiqué précédemment, l'invention vise à offrir une nouvelle méthode de traitement de la rosacée, qui consiste à administrer à une sujet atteint de cette pathologie une quantité efficace d'un composé modulateur d'au moins un récepteur
15 choisi dans le groupe comprenant le récepteur IL-8RB et le récepteur PAC-1.

En conséquence, l'invention se rapporte plus particulièrement à l'utilisation d'un composé modulateur d'au moins un récepteur choisi dans le groupe comprenant le récepteur IL-8RB et le récepteur PAC-1 pour la préparation d'une composition
20 pharmaceutique destinée à traiter la rosacée.

L'invention se rapporte également à l'utilisation d'un composé modulateur du récepteur IL-8RB et du récepteur PAC-1 pour la préparation d'une composition pharmaceutique destinée à traiter la rosacée.

25 On entend par modulateur selon la présente invention toute molécule qui augmente la fixation d'au moins un ligand naturel sur son récepteur, ledit récepteur étant choisi dans le groupe comprenant le récepteur IL-8RB et le récepteur PAC-1.

30 Plus particulièrement, la composition pharmaceutique objet de la présente invention est une composition dermatologique, pour application topique sur la peau.

Par traitement de la rosacée, on entend selon la présente invention, le traitement et/ou la prévention de la rosacée, à l'un ou plusieurs des stades décrits précédemment.

35

Suivant un premier mode de mise en œuvre de l'invention, la composition est destinée au traitement du premier stade de la rosacée.

5 Suivant un deuxième mode de mise en œuvre de l'invention, la composition est destinée au traitement du deuxième stade de la rosacée.

Suivant un troisième mode de mise en œuvre de l'invention, la composition est destinée au traitement du troisième stade de la rosacée.

10 Suivant un quatrième mode de mise en œuvre de l'invention, la composition est destinée au traitement du quatrième stade de la rosacée.

15 Suivant un mode préférentiel de mise en œuvre, la composition contient 0,0001 à 20% d'un antagoniste tel que défini précédemment, de préférence de 0,1 à 2%, et plus préférentiellement de l'ordre de 0,75 à 1% d'un modulateur tel que défini précédemment exprimé en poids par rapport au poids total de la composition.

20 Bien entendu la présente invention concerne, outre l'utilisation d'un modulateur tel que défini précédemment, l'utilisation de dérivés de celui-ci. On entend par dérivés, des composés qui se distinguent d'un modulateur tel que défini précédemment, par substitution, addition ou suppression d'un ou plusieurs groupements chimiques.

25 Avantageusement, les compositions de l'invention comprennent outre un modulateur tel que défini précédemment, au moins un autre agent thérapeutique susceptible d'augmenter l'efficacité du traitement. A titre d'exemples non limitatifs de tels agents, on peut citer des antibiotiques, des antibactériens, des antiviraux, des antiparasitaires, des antifongiques, des anesthésiques, des analgésiques, des antiallergiques, des rétinoïdes, des anti-radicaux libres, des antiprurigineux, des kératolytiques, des antiséborrhéiques, des anti-histaminiques, des sulfures, des produits
30 immunosuppresseurs ou antiprolifératifs.

Selon un mode particulier de mise en œuvre de l'invention, le composé modulateur n'est pas le métronidazole. Selon un autre mode particulier de mise en œuvre de l'invention, la composition de la présente invention contient en outre du métronidazole.

L'invention se rapporte également à un procédé d'identification d'un composé modulateur d'au moins un récepteur choisi dans le groupe comprenant le récepteur IL-8RB et le récepteur PAC-1 :

- a) Mise en contact du ligand spécifique radiomarqué avec la protéine humaine recombinante du récepteur de PAC-1 et/ou IL-8RB dans un échantillon ;
- b) Mise en contact du ligand spécifique radiomarqué et du ligand spécifique non radiomarqué en excès avec la protéine humaine recombinante du récepteur dans un autre échantillon ;
- c) Ajout du composé à tester dans les deux échantillons ;
- d) Mesure de la radioactivité par comptage de la scintillation dans les deux échantillons ;
- e) Calcul de la différence de la radioactivité mesurée dans les deux échantillons ;
- f) Sélection desdits composés pour lesquels une augmentation de la radioactivité est obtenue à l'étape e) par rapport à la valeur contrôle obtenue avec les récepteurs non mis en contact avec le composé à tester.

Les compositions de l'invention peuvent comprendre en outre tout additif usuellement utilisé dans le domaine pharmaceutique, dermatologique, compatible avec un modulateur tel que défini précédemment. On peut citer notamment des séquestrants, des antioxydants, des filtres solaires, des conservateurs, par exemple la DL-alpha-tocophérol, des charges, des électrolytes, des humectants, des colorants, de bases ou d'acides usuels, minéraux ou organiques, des parfums, des huiles essentielles, des actifs cosmétiques, des hydratants, des vitamines, des acides gras essentiels, des sphingolipides, des composés autobronzants tels que la DHA, des agents apaisants et protecteurs de la peau tels que l'allantoïne, des agents propénétrants, des gélifiants. Bien entendu l'homme du métier veillera à choisir ce ou ces éventuels composés complémentaires, et/ou leur quantité, de manière telle, que les propriétés avantageuses de la composition selon l'invention ne soient pas, ou substantiellement pas, altérées.

Ces additifs peuvent être présents dans la composition à raison de 0 à 20 % en poids par rapport au poids total de la composition.

On peut citer comme exemples d'agents séquestrants, l'acide éthylènediamine tétracétique (EDTA), ainsi que ses dérivés ou ses sels, la dihydroxyethylglycine, l'acide citrique, l'acide tartrique, ou leurs mélanges.

- 5 On peut citer comme exemples de conservateurs le chlorure de benzalkonium, le phénoxyéthanol, l'alcool benzylique, la diazolidinylurée, les parabens, ou leurs mélanges.

On peut citer comme exemples d'agents humectants, la glycérine et le sorbitol.

- 10 Les compositions de l'invention peuvent contenir un ou plusieurs agents propénétrants dans des concentrations préférentielles allant de 0 à 20 % et plus préférentiellement allant de 0,6 à 3% en poids par rapport au poids total de la composition. Parmi les agents propénétrants, on utilise préférentiellement, sans que cette liste soit limitative, des composés tels que le propylène glycol, le dipropylène glycol, le propylène glycol
- 15 dipélargonate, le lauroglycol, l'éthoxydiglycol.

Avantageusement, les compositions selon l'invention peuvent contenir également un ou plusieurs agents tensioactifs dans des concentrations préférentielles allant de 0 à 10 % et plus préférentiellement allant de 0,1 à 2 %.

20

Les compositions de la présente invention peuvent se présenter sous toutes les formes galéniques normalement utilisées pour une application topique, notamment sous forme de solutions aqueuses, hydroalcooliques ou huileuses, de dispersions du type lotion, de gels aqueux, anhydres ou lipophiles, d'émulsions de consistance liquide ou semi-

25 liquide du type lait, obtenues par dispersion d'une phase grasse dans une phase aqueuse (H/E) ou inversement (E/H), ou de suspensions ou émulsions de consistance molle, semi-liquide ou solide du type crème, gel ou pommade ou encore de micro émulsions, de micro capsules, de micro particules ou de dispersions vésiculaires de type ionique et/ou non ionique.

- 30 De préférence les crèmes peuvent être formulées à partir d'un mélange d'huile minérale, ou d'un mélange de cire d'abeille et d'eau qui s'émulsifie instantanément, dans lequel on additionne le modulateur tel que défini précédemment dissout dans une petite quantité d'huile telle que l'huile d'amande.

Les pommades peuvent être formulées en mélangeant une solution dudit modulateur dans une huile telle que l'huile d'amande dans de la paraffine chauffée, puis en laissant refroidir le mélange.

- 5 A titre d'exemples de compositions selon l'invention, on peut citer celles comprenant une phase active contenant (exprimé en pourcentage en poids) :
- 0 à 90 %, préférentiellement 5 à 25 %, notamment 10 à 20 %, d'eau ;
 - 0 à 10 %, préférentiellement 0 à 2 %, notamment 0 à 0,5 %, de tensioactif ;
 - 0 à 20 %, préférentiellement 0 à 10 %, notamment 2 à 5 %, de propénétrant ;
- 10 - 0,0001 à 20 %, préférentiellement 0,1 à 2% d'un modulateur tel que défini précédemment ;
- et une phase aqueuse comprenant un gélifiant, et de l'eau.

- La phase aqueuse d'une composition selon l'invention se présentant sous la forme
- 15 d'une émulsion peut comprendre de l'eau, une eau florale telle que l'eau de bleuet, ou une eau thermale ou minérale naturelle, par exemple choisie parmi l'eau de Vittel, les eaux du bassin de Vichy, l'eau d'Uriage, l'eau de la Roche Posay, l'eau de la Bourboule, l'eau d'Enghien-les-Bains, l'eau de Saint Gervais-les-Bains, l'eau de Nérès-les-Bains, l'eau d'Allevard-les-Bains, l'eau de Digne, l'eau de Maizières, l'eau de
- 20 Neyrac-les-Bains, l'eau de Lons-le-Saunier, les Eaux Bonnes, l'eau de Rochefort, l'eau de Saint Christau, l'eau des Fumades et l'eau de Tercis-les-bains, l'eau d'Avène ou l'eau d'Aix les Bains.

- Ladite phase aqueuse peut être présente à une teneur comprise entre 10 et 90 % en poids par rapport au poids total de la composition, de préférence comprise entre 20 et
- 25 80 % en poids.

- A titre d'exemples non limitatifs, on peut citer les gélifiants de la famille des polyacrylamides tels que le mélange Sodium acryloyldiméthyltaurate copolymère / isohexadecane / polysorbate 80 vendu sous le nom Simulgel 600 par la société
- 30 Seppic, le mélange polyacrylamide / isoparaffine C13-14 / laureth-7 comme, par exemple, celui vendu sous le nom de Sepigel 305 par la société Seppic, la famille des polymères acryliques couplés à des chaînes hydrophobes tel que le PEG-150/decyl/SMDI copolymère vendu sous le nom de Aculyn 44 (polycondensat comprenant au moins comme éléments, un polyéthylèneglycol à 150 ou 180 moles
- 35 d'oxyde d'éthylène, de l'alcool décylque et du méthylène bis(4-cyclohexylisocyanate)

(SMDI), à 35% en poids dans un mélange de propylèneglycol (39%) et d'eau (26%)), la famille des amidons modifiés tels que l'amidon de pomme de terre modifié vendu sous le nom de Structure Solanace ou bien leurs mélanges.

Les gélifiants préférés sont issus de la famille des polyacrylamides tel que le Simulgel 600 ou le Sepigel 305 ou leurs mélanges.

Le gélifiant tel que décrit ci-dessus peut être utilisé aux concentrations préférentielles allant de 0,1 à 15 % et, plus préférentiellement, allant de 0,5 à 5 %.

Les gels peuvent être préparés de préférence en dispersant ou en dissolvant le l'modulateur tel que défini précédemment dans un rapport approprié, dans un gel de type carbomère, poloxamère ou cellulosique.

D'autres avantages et caractéristiques de l'invention apparaîtront des exemples ci-après concernant l'activité du métronidazole comme modulateur des récepteurs choisis dans le groupe comprenant le récepteur PAC-1 et le récepteur IL-8RB.

Exemple 1 : Mesure de la liaison aux récepteurs IL-8RB et PAC-1

1) Protocole :

Le test de liaison au récepteur PAC-1 a été réalisé suivant le protocole décrit par Cauvin et al., 1991, Regul Peptides, vol.35, pages 161-173.

Le test de liaison au récepteur IL-8RB a été réalisé suivant le protocole décrit par White et al., 1998, J Biol Chem, vol.273, pages 10095-10098.

2) Conditions expérimentales:

La liaison de métronidazole sur chaque récepteur a été déterminée par des expériences de compétition. Le récepteur, protéine humaine recombinante, a été incubé selon des temps indiqués dans le tableau 1 ci-dessous, avec une simple concentration de ligand spécifique radiomarké, en présence du métronidazole à 10 μ M. La radioactivité liée a été mesurée par comptage de la scintillation.

Tableau 1

Récepteur	Ligand spécifique radio marqué	Ligand non spécifique	Conditions d'incubation
IL-8RB	[¹²⁵ I] IL-8 (0,2 nM)	IL-8 (0,3 µM)	60 min / 22°C
PAC-1	[¹²⁵ I] PACAP ₁₋₂₇ (0,2 nM)	PACAP ₁₋₂₇ (0,1 µM)	30 min / 37°C

3) Analyse et expression des résultats:

- 5 La liaison spécifique du ligand au récepteur est définie comme la différence entre la liaison totale et la liaison non spécifique déterminée en présence d'un excès de ligand non marqué.

Les résultats sont exprimés dans le tableau 2 en pourcentage de liaison spécifique contrôle et en pourcentage d'inhibition de la liaison spécifique contrôle obtenue en présence du métronidazole.

Tableau 2

Récepteur	Métronidazole (µM)	% de liaison spécifique contrôle (+/-SD)
IL-8RB	10	120,8 +/- 0,7
PAC-1	10	133,2 +/- 13,2

Le métronidazole induit donc la liaison du ligand à son récepteur IL-8RB et au récepteur PAC-1.

REVENDICATIONS

- 1) Utilisation d'un composé modulateur d'au moins un récepteur choisi dans le groupe comprenant le récepteur IL-8RB et le récepteur PAC-1, à l'exception du metronidazole,
5 pour la préparation d'une composition pharmaceutique destinée à traiter la rosacée.
- 2) Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que ledit composé est un modulateur du récepteur IL-8RB et du récepteur PAC-1.
- 10 3) Utilisation selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que ladite composition pharmaceutique est une composition dermatologique pour application topique.
- 4) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que la composition est destinée au traitement d'au moins un stade de la rosacée.
15
- 5) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que la composition est destinée au traitement du premier stade de la rosacée.
- 6) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que
20 la composition est destinée au traitement du deuxième stade de la rosacée.
- 7) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisée en ce que la composition est destinée au traitement du troisième stade de la rosacée.
- 25 8) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisée en ce que la composition est destinée au traitement du quatrième stade de la rosacée.
- 9) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisée en ce que la composition contient de l'ordre de 0,0001 à 20% dudit modulateur, de préférence de
30 0,1 à 2% dudit modulateur, et plus préférentiellement de l'ordre de 0,75 à 1% en poids dudit modulateur.
- 10) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisée en ce que ladite composition contient en outre un autre agent actif choisi dans le groupe des
35 antibiotiques, des antibactériens, des antiviraux, des antiparasitaires, des

REVENDEICATIONS

- 1) Utilisation d'un composé qui augmente la fixation d'au moins un ligand naturel à un récepteur choisi dans le groupe comprenant le récepteur IL-8RB et le récepteur PAC-1,
5 à l'exception du metronidazole, pour la préparation d'une composition pharmaceutique destinée à traiter la rosacée.
- 2) Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que ledit composé augmente la fixation d'un ligand naturel au récepteur IL-8RB et d'un ligand naturel au récepteur
10 PAC-1.
- 3) Utilisation selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que ladite composition pharmaceutique est une composition dermatologique pour application topique.
- 15 4) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que la composition est destinée au traitement d'au moins un stade de la rosacée.
- 5) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que la composition est destinée au traitement du premier stade de la rosacée.
20 6) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que la composition est destinée au traitement du deuxième stade de la rosacée.
- 7) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisée en ce que
25 la composition est destinée au traitement du troisième stade de la rosacée.
- 8) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisée en ce que la composition est destinée au traitement du quatrième stade de la rosacée.
- 30 9) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisée en ce que la composition contient de l'ordre de 0,0001 à 20% dudit modulateur, de préférence de 0,1 à 2% dudit modulateur, et plus préférentiellement de l'ordre de 0,75 à 1% en poids dudit modulateur.

antifongiques, des anesthésiques, des analgésiques, des antiallergiques, des rétinoïdes, des anti-radicaux libres, des antiprurigineux, des kératolytiques, des antiséborrhéiques, des anti-histaminiques, des sulfures, des produits immunosuppresseurs ou antiprolifératifs.

5

10

11) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisée en ce que la composition contient un additif choisi dans le groupe des séquestrants, des antioxydants, des filtres solaires, des conservateurs, des charges, des électrolytes, des humectants, des colorants, de bases ou d'acides usuels, minéraux ou organiques, des parfums, des huiles essentielles, des actifs cosmétiques, des hydratants, des vitamines, des acides gras essentiels, des sphingolipides, des composés autobronzants, des agents apaisants et protecteurs de la peau, des agents propénétrans, des gélifiants ou un mélange de ceux-ci.

- 10) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisée en ce que ladite composition contient en outre un autre agent actif choisi dans le groupe des antibiotiques, des antibactériens, des antiviraux, des antiparasitaires, des antifongiques, des anesthésiques, des analgésiques, des antiallergiques, des
- 5 rétinoïdes, des anti-radicaux libres, des antiprurigineux, des kératolytiques, des antiséborrhéiques, des anti-histaminiques, des sulfures, des produits immunosuppresseurs ou antiprolifératifs.
- 11) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisée en ce
- 10 que la composition contient un additif choisi dans le groupe des séquestrants, des antioxydants, des filtres solaires, des conservateurs, des charges, des électrolytes, des humectants, des colorants, de bases ou d'acides usuels, minéraux ou organiques, des parfums, des huiles essentielles, des actifs cosmétiques, des hydratants, des vitamines, des . acides gras essentiels, des sphingolipides, des composés
- 15 autobronzants, des agents apaisants et protecteurs de la peau, des agents propénétrants, des gélifiants ou un mélange de ceux-ci.



BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

N° 11 235*02

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg

75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1. / 1.
(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 260899

Vos références pour ce dossier (facultatif)		OA04086/BN/CB	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		0401716	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) Utilisation d'un composé modulateur d'au moins un recepteur choisi dans le groupe comprenant le recepteur de type B de l'interleukine 8 et le recepteur de type 1 de pacap pour la préparation d'une com			
LE(S) DEMANDEUR(S) : GALDERMA RESEARCH & DEVELOPMENT, S.N.C. 635, route des Lucioles Quartier des Clausonnes 06560 VALBONNE SOPHIA ANTIPOLIS France			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		DOLFI	
Prénoms		Fabrizio	
Adresse	Rue	11 - 1 les hauts de veyriere	
	Code postal et ville	06560	VALBONNE
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		SAFONOVA	
Prénoms		Irina	
Adresse	Rue	44, boulevard Henri Sappia	
	Code postal et ville	06100	NICE
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom			
Prénoms			
Adresse	Rue		
	Code postal et ville		
Société d'appartenance (facultatif)			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) 12 Mars 2004 Christophe ANDRAL			

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire. Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

